

Transdermales Therapeutisches System mit dem Wirkstoff Pramipexol

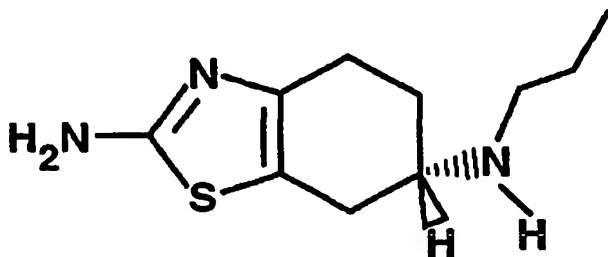
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung von Pramipexol. Sie bezieht sich insbesondere auf ein selbstklebendes Pramipexol-TTS, das befähigt ist, den Wirkstoff Pramipexol als Base kontinuierlich über einen längeren Zeitraum von vorzugsweise 4 bis 7 Tagen an eine Person abzugeben, die auf eine kontinuierliche Versorgung mit einer wirksamen Menge dieses Wirkstoffs angewiesen ist.

Ein transdermales therapeutisches System (TTS) ist eine schichtförmig aufgebaute pharmazeutische Darreichungsform, die aus mindestens einer wirkstoffhaltigen Polymerschicht und einer für den Wirkstoff in der Regel undurchlässigen Rückschicht besteht. Wahlweise kann das TTS auch weitere Schichten enthalten, häufig z. B. eine die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs kontrollierende Membran, eine die Haftung des TTS auf der Haut des Patienten gewährleistende Haftkleberschicht, eine Sperrschicht, und eine Schutzschicht, welche die den Wirkstoff abgebende Seite des TTS bis zur Anwendung bedeckt. In einem besonders einfach aufgebauten TTS ist die wirkstoffhaltige Polymerschicht selbst haftklebend ausgestattet, so daß auf eine zusätzliche Haftkleberschicht, einen z. B. ein kreisförmiges Reservoir einschließenden Klebering oder ein zusätzliches haftklebendes Überpflaster (Deckpflaster) verzichtet werden kann. Ein TTS ist aufgrund seiner Konstruktionselemente befähigt, den Wirkstoff kontinuierlich und kontrolliert an die Haut des Patienten abzugeben. Nach dem Durchgang durch die verschiedenen äußeren Schichten der Haut wird der pharmazeutische Wirkstoff von den darunter liegenden Blutgefäßen aufgenommen. Durch die kontinuierliche Abgabe erhält man besonders gleichmäßige Plasmaspiegel. Auch bringt die transdermale Verabreichung den Vorteil der Umgehung des Magen-Darm-Trakts mit sich.

Der Wirkstoff Pramipexol besitzt die chemische Bezeichnung (S)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazol. Der Wirkstoff ist somit chemisch gesehen eine Base. Er besitzt die CAS Registry-Nr. [104632-26-0] und gilt als der erste nicht-ergotische, präsynaptische Dopamin-D₂-Agonist. Der Wirkstoff ist in Form des Hydrochlorids als Tablette unter den Markennamen Sifrol® und Mirapex® erhältlich.

Als solcher wird er als Parkinsonmittel und zur Behandlung von extrapyramidalen Störungen eingesetzt. Man verwendet Pramipexol bei idiopathischem (ohne erkennbare Ursache, gleichsam von selbst entstanden) Morbus Parkinson sowohl im frühen Stadium wie auch im fortgeschrittenen Stadium, hierbei auch in Kombination mit Levodopa.

Die chemische Formel von Pramipexol ist:



Bei der Behandlung von Parkinson'scher Krankheit mit oral applizierbarem Pramipexol muss zunächst für jeden Patienten die individuelle Dosis ermittelt werden, die optimal auf die Wirksamkeit und die Verträglichkeit abgestimmt ist. Diese Dosistitration erfolgt meistens in wöchentlichen Abständen, wobei man in der ersten Woche dreimal täglich eine Pramipexol-Hydrochlorid-Menge verabreicht, die 0,088 mg Pramipexol-Base entspricht. In der zweiten Woche wird dreimal täglich eine Pramipexol-Hydrochlorid-Menge verabreicht, die 0,18 mg Pramipexol-Base entspricht. In der dritten Woche wird schließlich dreimal täglich eine Pramipexol-Hydrochlorid-Menge verabreicht, die 0,36 mg Pramipexol-Base entspricht.

Nachdem auf diese Weise die individuelle Dosis eingestellt ist, entspricht die durchschnittliche Tagesdosis im allgemeinen 1,5 mg Pramipexol-Hydrochlorid, was eine dreimal tägliche orale Verabreichung von 0,36 mg Pramipexol-Base bedeutet.

Unter Morbus Parkinson versteht man eine Erkrankung der Stammganglien die vor allem durch Bewegungsstörungen gekennzeichnet ist.

Neben der Behandlung des Morbus Parkinson wird Pramipexol auch zur Behandlung des sogenannten Restless-leg Syndroms eingesetzt; vergleiche DE 197 01 619 A1, auf das vollinhaltlich Bezug genommen wird.

- 5 Zum Stand der Technik zählen transdermale therapeutische Systeme (TTS) mit dem Wirkstoff Pramipexol, insbesondere seinem (-)-Enantiomeren sowie pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen. So beschreibt EP 428 038 A2 transdermale therapeutische Systeme mit einem Wirkstoffreservoir aus einem emulsionspolymerisierten Polyacrylat und 5 bis 30 Gew.-% des Wirkstoffs
- 10 Pramipexol. Als bevorzugtes Trägermaterial wird Eudragit NE 30 D[®] der Firma Röhm GmbH Darmstadt eingesetzt. Dieses Produkt ist in Form einer wäßrigen Dispersion eines Copolymerisats mit neutralem Charakter auf Basis von Ethylacrylat und Methylmethacrylat mit einem Trockensubstanzanteil von 30% erhältlich. Das mittlere Molekulargewicht liegt bei 800 000. Aus Eudragit NE 30 D[®] können wirkstoffhaltige
- 15 Folien hergestellt werden, die jedoch nicht haftklebend sind. Die wirkstoffhaltigen Reservoirs in besonderen Ausführungsformen dieser TTS besitzen eine Fläche von 20 cm², eine Dicke von 200 µm und einen Wirkstoffgehalt von 9 Gew.-%. Die mit einem Deckpflaster zur Befestigung auf der Haut versehenen wirkstoffhaltigen Reservoirs waren in der Lage, eine Tagesdosis von etwa 2,5 mg über einen
- 20 Zeitraum von 3 bzw. 4 Tagen an zwei Probanden abzugeben. In-vitro Untersuchungen an Mustern dieser TTS zeigten, daß nach 4 Tagen bereits etwa 70 % der Wirkstoffmenge abgegeben war und daß in den nachfolgenden drei Tagen nur noch etwa weitere 10 % der ursprünglich im Reservoir vorhandenen Wirkstoffmenge freigesetzt werden kann.
- 25 Das US-Patent 6,465,004 B1 offenbart ein transdermales therapeutisches System, welches neben dem pharmazeutischen Wirkstoff und einem oder mehreren Klebern als wasserunlöslichen, aber im Kleber löslichen Bestandteil Celluloseacetatbutyrat enthält. Hierbei handelt es sich um ein verestertes Cellulosederivat, welches die
- 30 Kristallisation des Wirkstoffs im Haftkleber verhindern soll. Auch Pramipexol wird als ein pharmazeutischer Wirkstoff in Betracht gezogen. Es ist jedoch nicht offenbart, ob ein entsprechend aufgebautes Pramipexol-TTS für die kontinuierliche Verabreichung des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum von vorzugsweise 4 bis 7 Tagen geeignet ist.

Die deutsche Offenlegungsschrift DE 100 33 853 A1 offenbart transdermale therapeutische Systeme, die neben dem pharmazeutischen Wirkstoff (darunter auch Pramipexol) und einem Matrixmaterial als weiteren Bestandteil hochdisperses Siliciumdioxid enthalten. Ein Pramipexol-TTS, welches befähigt ist, eine wirksame Menge dieses Wirkstoffs kontinuierlich über einen längeren Zeitraum von vorzugsweise 4 bis 7 Tagen zu verabreichen, ist nicht offenbart.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein selbstklebendes transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verfügung zu stellen, das – nach Ermittlung einer individuellen Tagesdosis – den Wirkstoff Pramipexol in der Dauerphase der Therapie kontinuierlich an den Patienten abgibt, ohne daß eine dreimal tägliche Verabreichung einer oralen Tablette nötig ist. Auch soll die wirkstoffhaltige Polymerschicht bzw. die der Haut zugewandte Seite des TTS haftklebend ausgerüstet sein, so daß auf die Verwendung eines zusätzlichen haftklebenden Überpflasters zur Fixierung auf der Haut verzichtet werden kann. Vorzugsweise soll in dieser Dauerphase die Verabreichung eines transdermalen therapeutischen Systems in einer Weise erfolgen, die den Patienten für einen längeren Zeitraum, vorzugsweise für 4 bis 7 Tage ausreichend mit Wirkstoff versorgt.

Gelöst wird die Aufgabe durch ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) mit dem Wirkstoff Pramipexol, welches den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum, der vorzugsweise 4 bis 7 Tage beträgt, kontinuierlich an eine Person, die den Wirkstoff Pramipexol benötigt, abgibt.

Ein solches TTS enthält eine – vorzugsweise wirkstoffundurchlässige – Rückschicht, mindestens eine wirkstoffhaltige Schicht und eine vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, wobei die wirkstoffhaltige Schicht den Wirkstoff Pramipexol enthält. Unter der Bezeichnung Pramipexol sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung das *S*(–)-Enantiomer, sowie das *R*(+)-Enantiomer und ein – vorzugsweise racemisches – Gemisch dieser beiden Enantiomere, vorzugsweise das *S*(–)-Enantiomer, zu verstehen. In diesen Formen kann Pramipexol als freie Base, als Hydrat, Solvat oder pharmazeutisch akzeptables Salz (z. B. als Hydrochlorid) in der mindestens einen

wirkstoffhaltigen Schicht enthalten sein. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Pramipexol als *S*(-)-Enantiomer in Form der freien Base.

Die wirkstoffhaltige Schicht enthält weiterhin einen Haftkleber, der befähigt ist, das
5 TTS während der gesamten Applikationsdauer von vorzugsweise 4 bis 7 Tagen auf einer einzigen Stelle der Haut des Anwenders sicher zu befestigen. Das TTS kann auch weitere Schichten enthalten, zum Beispiel eine die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs kontrollierende Membran, mindestens eine zusätzliche wirkstoffhaltige Schicht, mindestens eine Stützschrift zur Erhöhung der
10 mechanischen Stabilität des TTS und eine auf der der Haut zugewandten Seite des TTS befindliche Haftkleberschicht.

Haftkleber, die für die wirkstoffhaltige Schicht und ggf. die auf der der Haut zugewandten Seite des TTS befindliche Haftkleberschicht geeignet sind, stammen
15 aus der Gruppe der Silikone, Polyisobutylene und Polyacrylate. Als besonders geeignet erwiesen sich Polyacrylate (Acrylathaftkleber) ohne Carboxylgruppen.

Ebenso waren Silikonhaftkleber (z. B. Dow Corning Bio-PSA Q7-4301), Haftkleber auf Basis von Polyisobutylen/Polybuten (PIB/PB) und Kombinationen von Styren-
20 Isopren-Styren Block-Copolymeren in Kombination klebenden Harzen geeignet.

Die wirkstoffhaltige Schicht kann aus einer einzigen, vorzugsweise homogenen, wirkstoffhaltigen Haftkleberschicht bestehen, aber auch aus zwei oder mehreren Schichten aufgebaut sein, die sich in der Polymer- und Wirkstoffzusammensetzung
25 unterscheiden. Die Haftkleberschicht kann auch aus einer Mischung von zwei oder mehreren verschiedenen Haftklebern aufgebaut werden.

Polyacrylate werden generell durch Polymerisation verschiedener Monomere (mindestens ein Monomer aus der Gruppe umfassend Acrylsäure, Methacrylsäure,
30 Acrylsäureestern und Methacrylsäureestern, ggf. zusammen mit Vinylacetat) und insbesondere aus deren Mischungen hergestellt. Als Lösungsmittel bei der Polymerisation zur Herstellung eines geeigneten Polyacrylats werden vorzugsweise organische Lösungsmittel, in manchen Fällen auch Wasser verwendet.

In Abhängigkeit von der Struktur der bei der Polymerisation eingesetzten Monomere erhält man Polyacrylate, die funktionelle Gruppen enthalten können. Weit verbreitet sind Polyacrylate mit -OH-Gruppen (Hydroxylgruppen) und solche mit -COOH-Gruppen (Carboxylgruppen) als funktionellen Gruppen. Hydroxylgruppenhaltige

5 Polyacrylate erhält man bei der Verwendung von hydroxylgruppenhaltigen Acrylsäureestern und / oder hydroxylgruppenhaltigen Methacrylsäureestern als einzigem Monomer bzw. als Bestandteil im Monomerengemisch.

Carboxylgruppenhaltige Polyacrylate entstehen, wenn Acrylsäure und / oder Methacrylsäure als Monomer oder im Monomerengemisch verwendet werden.

10 Carboxylgruppenfreie Polyacrylate sind daher solche, die ohne Verwendung von Acrylsäure bzw. Methacrylsäure aus einem monomeren (Meth)acrylsäurederivat bzw. einem entsprechenden Monomerengemisch hergestellt werden.

Zur den hydroxylgruppenhaltigen Polyacrylaten zählt beispielsweise Durotak 2287, dessen Monomerenzusammensetzung gemäß WO 96/40087 Vinylacetat, 2-Ethylhexylacrylat, Hydroxyethylacrylat und Glycidylacrylat ist und das von der Fa. National Starch hergestellt wird. Dieses Polyacrylat hat sich als stabiles und gut verträgliches haftklebendes Polymer für die Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen erwiesen.

20

Überraschend hat sich nun gezeigt, daß als Haftkleber aus der Gruppe der Polyacrylate insbesondere solche befähigt sind, Pramipexol in ausreichender Menge aufzunehmen und die gewünschten Erfordernisse der kontrollierten Freisetzung über einen längeren Zeitraum von vorzugsweise 4 bis 7 Tagen zu erfüllen, die frei sind von Carboxylgruppen. Es ist nicht erforderlich, Hilfsstoffe zur Erzeugung pH-kontrollierter Bedingungen auf der Haut (z. B. eine schwache Säure, eine schwache Base oder anorganische oder organische Salze, die ein Puffersystem auf der Haut bilden), Kristallisationsinhibitoren oder hochdisperses Siliciumdioxid in einer penetrationsfördernden Menge der Matrix zuzugeben. Die Herstellung dieser Haftkleber aus der Gruppe der Polyacrylate erfolgt dabei ausschließlich durch Polymerisation in einem organischen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch – nicht in Wasser oder einer wäßrigen Dispersion.

25

30

Als Polyacrylate kommen somit Polymere (Homopolymere, Copolymere und Block-Copolymere) in Frage, die aus Monomeren der Gruppe umfassend Acrylsäureester, Methacrylsäureester und deren Mischungen, gegebenenfalls mit zusätzlichem Vinylacetat hergestellt werden können.

5

Die am besten geeigneten Acrylsäureester und Methacrylsäureester sind dabei solche, die lineare, verzweigte oder cyclische aliphatische C₁-C₁₂-Substituenten ohne sonstige funktionelle Gruppen tragen. Zu dieser Gruppe zählen insbesondere n-Butylacrylat, n-Butylmethacrylat, Ethylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, Ethylmethacrylat, 10 Methylacrylat, Methylmethacrylat, tert.-Butylacrylat, sec.-Butylacrylat, tert.-Butylmethacrylat, Cyclohexylmethacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Isobornylmethacrylat, Isobutylmethacrylat, Isopropylacrylat und Isopropylmethacrylat. Besonders bevorzugt sind 2-Ethylhexylacrylat und Methylacrylat.

15 Doch können auch Acrylsäureester und Methacrylsäureester in dem zur Herstellung des Polyacrylats verwendeten Monomerengemisch enthalten sein, die funktionelle Gruppen tragen. Hierunter sind in erster Linie hydroxylgruppenhaltige Ester zu verstehen, also 2-Hydroxyethylacrylat, 2-Hydroxyethylmethacrylat, 3-Hydroxypropylacrylat und 3-Hydroxypropylmethacrylat. Aber auch Stoffe wie 20 Acrylamid, Dimethylaminoethylacrylat etc. können im Sinne dieser Beschreibung als funktionelle Gruppen enthaltende Acrylsäureester und Methacrylsäureester verstanden werden.

Der Anteil von Acrylsäureestern und Methacrylsäureestern, die derartige funktionelle 25 Gruppen enthalten, soll dabei im Monomerengemisch kleiner oder gleich 10 Gew.-% betragen. Vorzugsweise beträgt der Anteil von funktionelle Gruppen enthaltende Acrylsäureester und funktionelle Gruppen enthaltende Methacrylsäureester im Monomerengemisch weniger als 2 Gew.-%. In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt der Anteil von funktionelle Gruppen enthaltende Acrylsäureester und 30 funktionelle Gruppen enthaltende Methacrylsäureester im Monomerengemisch weniger als 0,2 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist ein Monomerengemisch, das keine funktionelle Gruppen enthaltende Acrylsäureester und Methacrylsäureester enthält.

Wie bereits erwähnt, kann jedoch auch Vinylacetat als Co-Monomer zusammen mit mindestens einem Monomeren aus der Gruppe der Acrylsäureester und Methacrylsäureester zur Herstellung des Polyacrylats verwendet werden. Der Anteil des Vinylacetats in dem zur Herstellung dieses Polyacrylats verwendeten

5 Monomerengemisch sollte unterhalb von 50 Gew.-%, vorzugsweise unterhalb von 25 Gew.-% liegen. Besonders bevorzugt ist ein Vinylacetatgehalt zwischen 0 und 5 Gew.-%.

Der Anteil von Pramipexol in Form der Base in gelöster, emulgierter oder

10 dispergierter Form in einem der oben genannten Haftkleber kann unterhalb von 75 Gew.-% liegen. Vorzugsweise liegt er im Bereich zwischen 2 und 40 Gew.-%, besonders bevorzugt ist ein Bereich zwischen 10 und 25 Gew.-%. Allerdings hängt die optimale Beladung des Haftklebers mit Wirkstoff auch von den speziellen Anforderungen hinsichtlich der zeitlich gewünschten Freisetzung, dem Vorhandesein

15 weiterer Bestandteile in der wirkstoffhaltigen Haftkleberschicht und den dadurch vorhandenen physikalisch-chemischen Bedingungen ab. Sofern der Wirkstoff Pramipexol in der wirkstoffhaltigen Schicht dispergiert vorliegt, besitzen die festen Partikel des Wirkstoffs vorzugsweise eine Größe unterhalb von 20 µm.

20 Die transdermalen therapeutischen Systeme können zur verbesserten Lösung des Wirkstoffs im Polymer ein oder mehrere Lösungsmittel enthalten. Hierfür kommen Propylenglykol, Ethyloleat, 1,2-Propandiol, 1,3-Butandiol, Transcutol, Propylenglykolmonocaprylat, Solketal, Ölsäure, 1-Methyl-pyrrolidon, Glycerol, Lauryllactat, Triacetin, Glycerolmonooleat, Sorbitanmonooleat und Sorbitantrioleat in

25 Frage. Besonders bevorzugt sind Propylenglykol, Butandiol und Lauryllactat.

Das TTS kann zur Erhöhung der Stabilität Antioxidantien enthalten, z. B. Ascorbinsäure, Ester der Ascorbinsäure, Natrium-EDTA, Bisulfit etc., die vorzugsweise in einem Gewichtsanteil bis zu 1% in der wirkstoffhaltigen Schicht

30 enthalten sein können. Auch bewirkt das Lagern des TTS in einer luftdichten Primärverpackung (Blisterpackung, Siegelrandbeutel) unter Schutzgasatmosphäre (N₂, Ar, etc.) eine Erhöhung der Stabilität.

Die zugelassenen maximale tägliche Dosis für Pramipexol, bezogen auf die Base des Pramipexols, im Rahmen der Therapie der Parkinson'schen Krankheit liegt bei 3,2mg pro Tag. Bezogen auf ein Transdermales Therapeutisches System, das einen Wirkstoff Pramipexol an die Haut abgebende Fläche von 20 cm² aufweisen soll, ergibt sich daraus eine erforderliche Fluxrate von 6,25 µg/cm² h.

Ein besonders bevorzugtes Transdermales Therapeutisches System ist befähigt, Pramipexol über den Zeitraum von 8 Stunden nach Applikation bis 72 h nach Applikation mit einer Fluxrate oberhalb von 5 µg/cm² h abzugeben.

Pramipexol kann mittels des hier beschriebenen Transdermalen Therapeutischen Systems zur therapeutischen Behandlung bzw. zur Minderung der Symptome von Depression, Tremor, ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), Anhedonie, HIV-Demenz, Drogenabhängigkeit und Schizophrenie verwendet werden. Es wird bevorzugt zur Behandlung von ALS (amyotrophic lateral sclerosis), Fettleibigkeit (Adipositas), Fettsucht (Obesity) und Diabetes sowie wegen seiner neuroprotektiven Wirkung und seiner antikonvulsiven Wirkung eingesetzt. Besonders bevorzugt wird das Pramipexol enthaltende TTS bei dem Restless Leg-Syndrom und bei der Parkinson'schen Krankheit eingesetzt.

Die folgenden Beispiele sollten die vorliegende Erfindung näher erläutern, ohne daß sie als Einschränkung auf diese Fälle zu betrachten sind.

Beispiel 1:

Aus 10 Gew.-% Pramipexol (als Base), 20 Gew.-% Butandiol und 70 Gew.-% Durotak 2287 wird eine Mischung hergestellt, die mittels Rakelauftrag auf eine als spätere Rückschicht dienende Trägerfolie zu einer – nach Trocknung – haftklebenden Schicht mit einem Flächengewicht von 200 g/m² ausgestrichen wird. Aus dem so erhaltenen zweischichtigen Laminat aus Rückschicht und wirkstoffhaltiger Haftkleberschicht werden TTS-Muster ausgestanzt, die für die in-vitro Untersuchungen einsetzbar sind.

Beispiel 2

Ein aus Rückschicht und zwei wirkstoffhaltigen Schichten bestehendes TTS wird hergestellt. Die erste wirkstoffhaltige Schicht (Reservoirschicht) besteht aus 40 Gew.-% Pramipexol (Base) und 60 Gew.-% Durotak 2287 und besitzt ein Flächengewicht von 100 g/m². Die zweite wirkstoffhaltige Schicht (Haftkleberschicht) besteht aus 3 Gew.-% Pramipexol (Base) und 97 Gew.-% Durotak 2287 und besitzt ein Flächengewicht von 30 g/m². Aus dem so erhaltenen, aus Rückschicht, Reservoirschicht und Haftkleberschicht bestehenden Laminat werden TTS-Muster für die in-vitro Untersuchungen ausgestanzt.

Beispiel 3

Für die beiden TTS-Muster der Beispiele 1 und 2 wurden der Flux an Pramipexol über die humane Vollhaut in-vitro bestimmt.

Die in-vitro Untersuchungen wurden mit einer modifizierten Franz-Zelle durchgeführt. Als Membran diente Humanvollhaut, die aus plastischen Operationen stammt. Die TTS Fläche betrug 1,54 cm². Als Akzeptorlösung diente eine Phosphatpufferlösung pH 7,4 die mit 0,1% Natriumazid versetzt war. Das Akzeptorvolumen betrug 9 ml und wurde nach 24, 32, 48, 56 und 72 Stunden komplett entnommen und durch neue Pufferlösung ersetzt. Die Franz-Zellen befanden sich in einem Wasserbad, dessen Temperatur auf 32°C eingestellt war. Der Gehalt an Pramipexol in der Phosphatpufferlösung wurde mittels einer geeigneten HPLC Analytik bestimmt.

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 1 und 2 aufgeführt. Es konnte mittels dieser in-vitro Untersuchungen an humaner Vollhaut gezeigt werden, daß TTS-Formulierungen, die mindestens eine wirkstoffhaltige Schicht mit 10 bis 40 Gew.-% Pramipexol in Form der Base enthalten, für eine kontinuierliche transdermale Verabreichung dieses Wirkstoffs von bis zu 7 Tagen geeignet sind.

Als ungeeignet zur Herstellung erwiesen sich solche Kleber, die Carboxylfunktionen als funktionelle Gruppen im Polymer aufweisen (z.B. Durotak 2051 oder Durotak 2353), d. h. die unter Verwendung von Acrylsäure bzw. Methacrylsäure hergestellt wurden.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur kontinuierlichen
5 Verabreichung von Pramipexol, umfassend eine Rückschicht und mindestens
eine wirkstoffhaltige Polymerschicht, die den Wirkstoff Pramipexol enthält,
dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht mindestens
ein haftklebendes Polymer aus der Gruppe der Silicone
(Polydimethylsiloxane), der Polyisobutylene, der Polybutene, der Styrol-
10 Isopren-Styrol-Block-Copolymere in Kombination mit Harzen, und der
carboxylgruppenfreien Polyacrylate enthält.
2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine weitere
Haftkleberschicht, eine zusätzliche, die Geschwindigkeit der Freisetzung von
Pramipexol kontrollierende Membran, eine zusätzliche wirkstoffhaltige Schicht
15 oder eine zusätzliche Stützschicht enthält.
3. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das haftklebende
Polymer ein carboxylgruppenfreies Polyacrylat ist, welches durch
Polymerisation eines Monomerengemisches von mindestens einem
Acrylsäureester oder Methacrylsäureester herstellbar ist.
- 20 4. TTS nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Monomerengemisch
mindestens ein Acrylsäureester oder Methacrylsäureester mit linearen,
verzweigten oder cyclischen aliphatischen C₁-C₁₂-Substituenten ohne sonstige
funktionelle Gruppen enthält.
5. TTS nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das
25 Monomerengemisch zusätzlich mindestens einen hydroxylgruppenhaltigen
Acrylsäureester oder einen hydroxylgruppenhaltigen Methacrylsäureester in
einem Gewichtsanteil unterhalb von 10% enthält.
6. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 5, dadurch
gekennzeichnet, daß das Monomerengemisch zusätzlich Vinylacetat in einem
30 Gewichtsanteil unterhalb von 50%, vorzugsweise unterhalb von 25% und
besonders bevorzugt zwischen 0 und 5% enthält.

7. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol in der wirkstoffhaltigen Polymerschicht in gelöster, emulgierter und / oder dispergierter Form vorliegt.
8. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol als *S*-(—)-Enantiomer, *R*-(+)-Enantiomer oder racemisches Gemisch dieser beiden Enantiomere in der wirkstoffhaltigen Polymerschicht enthalten ist.
9. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol als freie Base, als Hydrat, Solvat und / oder pharmazeutisch akzeptables Salz in der wirkstoffhaltigen Polymerschicht enthalten ist.
10. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol als *S*-(—)-Enantiomer in Form der freien Base in der wirkstoffhaltigen Polymerschicht enthalten ist.
11. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es befähigt ist, den Wirkstoff Pramipexol über einen Zeitraum von 4 bis 7 Tagen kontinuierlich an die Haut eines Patienten abzugeben.
12. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es befähigt ist, den Wirkstoff Pramipexol über den Zeitraum zwischen 24 Stunden ab Verabreichung bis 168 h ab Verabreichung mit einer Fluxrate oberhalb von $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ freizusetzen.
13. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es befähigt ist, den Wirkstoff Pramipexol über den Zeitraum zwischen 24 Stunden ab Verabreichung bis 72 h ab Verabreichung mit einer Fluxrate oberhalb von $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ freizusetzen.
14. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol in einem Anteil unterhalb von 75 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 2 und 40 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 10 und 25 Gew.-% darin vorliegt.
15. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die tägliche Abgaberate von Pramipexol zwischen 0,1 - 10 mg, vorzugsweise zwischen 0,5 - 4,5 mg liegt.

16. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht den Wirkstoff Pramipexol in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit enthält.
- 5 17. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zwischen 5-40 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 10-20 Gew.-% Butandiol, 1,2-Propandiol, Propylenglykol und / oder Lauryllactat enthält.
- 10 18. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß bis zu 1% Antioxidantien und / oder Stabilisatoren enthält.
19. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zur therapeutischen Behandlung des Krankheitszustands eines Patienten eingesetzt wird, bei dem die Verabreichung von Pramipexol zur Linderung der Symptome und / oder
- 15 Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit beiträgt.
20. TTS nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand des Patienten durch Depression, Tremor, ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), Anhedonie, HIV-Demenz, Drogenabhängigkeit, Schizophrenie, ALS (amyotrophic lateral sclerosis), Fettleibigkeit (Adipositas), Fettsucht (Obesity) und / oder Diabetes hervorgerufen wird.
- 20 21. TTS nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand des Patienten aufgrund der neuroprotektiven Wirkung und / oder der antikonvulsiven Wirkung von Pramipexol behandelbar ist.
22. TTS nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand
- 25 das Restless Leg-Syndrom und / oder die Parkinson'sche Krankheit ist.
23. Verwendung von Pramipexol zur Herstellung eines selbstklebenden Transdermalen Therapeutischen Systems zur therapeutischen Behandlung des Krankheitszustands eines Patienten, bei dem die Verabreichung von Pramipexol zur Linderung der Symptome und / oder Wiederherstellung der
- 30 körperlichen Leistungsfähigkeit beiträgt.
24. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand des Patienten durch Depression, Tremor, ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), Anhedonie, HIV-Demenz, Drogenabhängigkeit,

Schizophrenie, ALS (amyotrophic lateral sclerosis), Fettleibigkeit (Adipositas), Fettsucht (Obesity) und / oder Diabetes hervorgerufen wird.

25. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand des Pateinten aufgrund der neuroprotektiven Wirkung und / oder der antikonvulsiven Wirkung von Pramipexol behandelbar ist.

26. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand das Restless-leg Syndrom und / oder die Parkinson'sche Krankheit ist.

27. Verfahren zur Behandlung zur therapeutischen Behandlung des Krankheitszustands eines Patienten, bei dem die Verabreichung von Pramipexol zur Linderung der Symptome und / oder Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit beiträgt, umfassend die Schritte:

a) Befestigen eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS), welches eine Rückschicht und mindestens eine wirkstoffhaltige Polymerschicht mit dem Wirkstoff Pramipexol enthält auf einer unverletzten Stelle der Haut eines Patienten, und

b) kontinuierliches Verabreichen des Wirkstoffs Pramipexol an die Haut des Patienten über einen längeren Zeitraum,

dadurch gekennzeichnet, daß das Befestigen mittels einer wirkstoffhaltigen Polymerschicht erfolgt, die mindestens ein haftklebendes Polymer aus der Gruppe der Silicone (Polydimethylsiloxane), der Polyisobutylene, der Polybutene, der Styrol-Isopren-Styrol-Block-Copolymere in Kombination mit Harzen, und der carboxylgruppenfreien Polyacrylate enthält.

28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand des Patienten durch Depression, Tremor, ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), Anhedonie, HIV-Demenz, Drogenabhängigkeit, Schizophrenie, ALS (amyotrophic lateral sclerosis), Fettleibigkeit (Adipositas), Fettsucht (Obesity) und / oder Diabetes hervorgerufen wird.

29. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand des Patienten aufgrund der neuroprotektiven Wirkung und / oder der antikonvulsiven Wirkung von Pramipexol behandelbar ist.

30. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand das Restless Leg-Syndrom und / oder die Parkinson'sche Krankheit ist.

1/1

Abbildung 1: Flux von Rezeptur 1

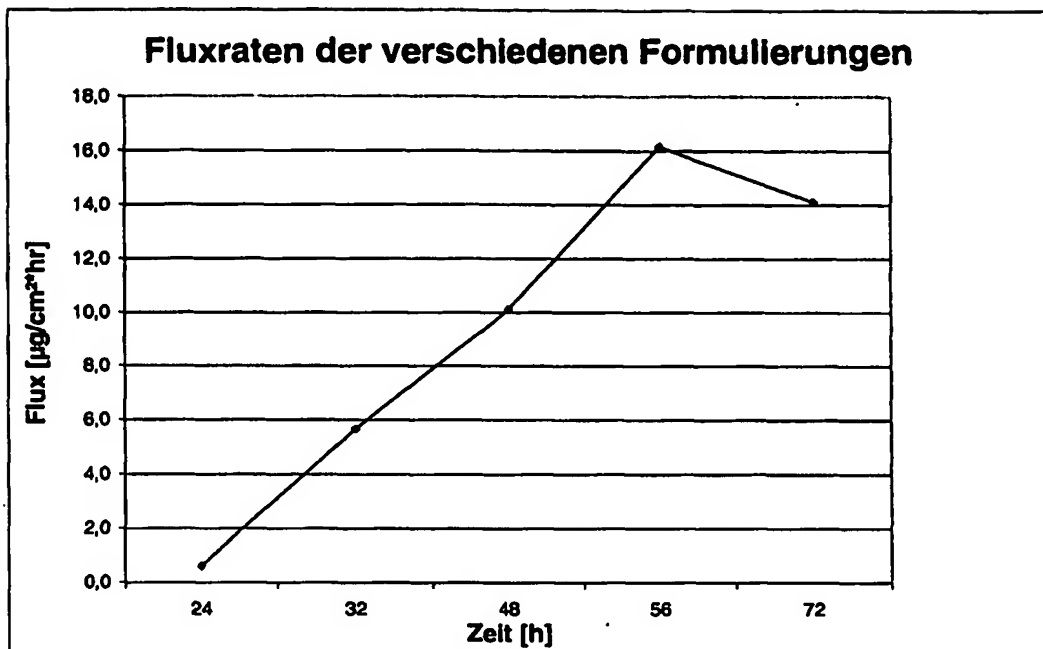
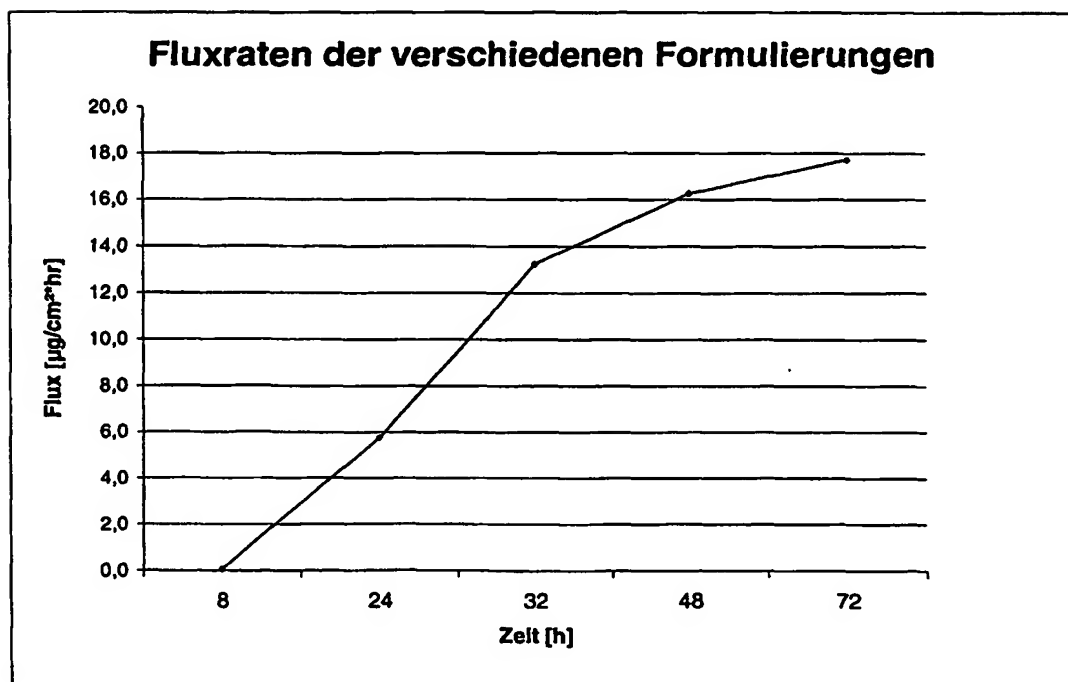


Abbildung 2: Flux von Rezeptur 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007770

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/428 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 428 038 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 22 May 1991 (1991-05-22) cited in the application claims example 1 figure I page 2, line 40 - line 50 -----	1-30
X	WO 03/015779 A (HEXAL) 27 February 2003 (2003-02-27) claims examples page 4, paragraph DRITTER - page 8, paragraph ERSTER ----- -/--	1-30

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2004

Date of mailing of the international search report

13/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007770

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/03969 A (HEXAL) 17 January 2002 (2002-01-17) cited in the application claims page 8, paragraph ERSTER - page 9, paragraph ERSTER page 13, paragraph DRITTER -----	1-30
X	WO 00/74661 A (NOVEN PHARMACEUTICALS) 14 December 2000 (2000-12-14) cited in the application claims examples page 18, paragraph ERSTER -----	1-30
A	WO 03/011291 A (HEXAL) 13 February 2003 (2003-02-13) claims examples 1,2 page 4, paragraph ERSTER - page 9, paragraph ERSTER -----	1-30
A	WO 96/18395 A (UPJOHN) 20 June 1996 (1996-06-20) claims -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/007770**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 19-22 and 27-30 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern d Application No
PCT/EP2004/007770

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0428038	A	22-05-1991	DE 3937271 A1 AT 108668 T AU 635358 B2 AU 6650890 A CA 2029524 A1 CS 9005534 A3 DE 59006506 D1 DK 428038 T3 EP 0428038 A2 ES 2058725 T3 HU 59005 A2 IE 904021 A1 IL 96276 A JP 3034588 B2 JP 3170425 A KR 184867 B1 NZ 236002 A US 5112842 A ZA 9008953 A	16-05-1991 15-08-1994 18-03-1993 16-05-1991 10-05-1991 15-04-1992 25-08-1994 29-08-1994 22-05-1991 01-11-1994 28-04-1992 22-05-1991 28-11-1994 17-04-2000 24-07-1991 01-05-1999 27-01-1993 12-05-1992 29-07-1992
WO 03015779	A	27-02-2003	DE 10137082 A1 CA 2455822 A1 WO 03015779 A2 EP 1411937 A2	13-02-2003 27-02-2003 27-02-2003 28-04-2004
WO 0203969	A	17-01-2002	DE 10033853 A1 AU 7253501 A CA 2415658 A1 WO 0203969 A2 EP 1301179 A2 JP 2004502725 T US 2004086552 A1	31-01-2002 21-01-2002 17-01-2002 17-01-2002 16-04-2003 29-01-2004 06-05-2004
WO 0074661	A	14-12-2000	AU 5325000 A WO 0074661 A2 US 6465004 B1	28-12-2000 14-12-2000 15-10-2002
WO 03011291	A	13-02-2003	DE 10137162 A1 CA 2455852 A1 WO 03011291 A1 EP 1414448 A1	20-02-2003 13-02-2003 13-02-2003 06-05-2004
WO 9618395	A	20-06-1996	US 5650420 A AT 238790 T AU 712666 B2 AU 4413496 A CA 2207323 A1 DE 69530606 D1 DE 69530606 T2 DK 797439 T3 EP 0797439 A1 ES 2197213 T3 JP 10510809 T NZ 298606 A PT 797439 T SI 797439 T1 WO 9618395 A1 US 6156777 A	22-07-1997 15-05-2003 11-11-1999 03-07-1996 20-06-1996 05-06-2003 19-02-2004 25-08-2003 01-10-1997 01-01-2004 20-10-1998 23-02-2001 29-08-2003 31-12-2003 20-06-1996 05-12-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007770

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9618395	A	US 6458820 B1	01-10-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern des Aktenzeichen
PCT/EP2004/007770

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/428 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 428 038 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 22. Mai 1991 (1991-05-22) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Beispiel 1 Abbildung I Seite 2, Zeile 40 - Zeile 50 -----	1-30
X	WO 03/015779 A (HEXAL) 27. Februar 2003 (2003-02-27) Ansprüche Beispiele Seite 4, Absatz DRITTER - Seite 8, Absatz ERSTER ----- -/-	1-30

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

A Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. November 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13/12/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/03969 A (HEXAL) 17. Januar 2002 (2002-01-17) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Seite 8, Absatz ERSTER - Seite 9, Absatz ERSTER Seite 13, Absatz DRITTER -----	1-30
X	WO 00/74661 A (NOVEN PHARMACEUTICALS) 14. Dezember 2000 (2000-12-14) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Beispiele Seite 18, Absatz ERSTER -----	1-30
A	WO 03/011291 A (HEXAL) 13. Februar 2003 (2003-02-13) Ansprüche Beispiele 1,2 Seite 4, Absatz ERSTER - Seite 9, Absatz ERSTER -----	1-30
A	WO 96/18395 A (UPJOHN) 20. Juni 1996 (1996-06-20) Ansprüche -----	1-30

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 19-22,27-30 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern des Aktenzeichen

PCT/EP2004/007770

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0428038	A	22-05-1991	DE 3937271 A1	16-05-1991
			AT 108668 T	15-08-1994
			AU 635358 B2	18-03-1993
			AU 6650890 A	16-05-1991
			CA 2029524 A1	10-05-1991
			CS 9005534 A3	15-04-1992
			DE 59006506 D1	25-08-1994
			DK 428038 T3	29-08-1994
			EP 0428038 A2	22-05-1991
			ES 2058725 T3	01-11-1994
			HU 59005 A2	28-04-1992
			IE 904021 A1	22-05-1991
			IL 96276 A	28-11-1994
			JP 3034588 B2	17-04-2000
			JP 3170425 A	24-07-1991
			KR 184867 B1	01-05-1999
			NZ 236002 A	27-01-1993
			US 5112842 A	12-05-1992
			ZA 9008953 A	29-07-1992
WO 03015779	A	27-02-2003	DE 10137082 A1	13-02-2003
			CA 2455822 A1	27-02-2003
			WO 03015779 A2	27-02-2003
			EP 1411937 A2	28-04-2004
WO 0203969	A	17-01-2002	DE 10033853 A1	31-01-2002
			AU 7253501 A	21-01-2002
			CA 2415658 A1	17-01-2002
			WO 0203969 A2	17-01-2002
			EP 1301179 A2	16-04-2003
			JP 2004502725 T	29-01-2004
			US 2004086552 A1	06-05-2004
WO 0074661	A	14-12-2000	AU 5325000 A	28-12-2000
			WO 0074661 A2	14-12-2000
			US 6465004 B1	15-10-2002
WO 03011291	A	13-02-2003	DE 10137162 A1	20-02-2003
			CA 2455852 A1	13-02-2003
			WO 03011291 A1	13-02-2003
			EP 1414448 A1	06-05-2004
WO 9618395	A	20-06-1996	US 5650420 A	22-07-1997
			AT 238790 T	15-05-2003
			AU 712666 B2	11-11-1999
			AU 4413496 A	03-07-1996
			CA 2207323 A1	20-06-1996
			DE 69530606 D1	05-06-2003
			DE 69530606 T2	19-02-2004
			DK 797439 T3	25-08-2003
			EP 0797439 A1	01-10-1997
			ES 2197213 T3	01-01-2004
			JP 10510809 T	20-10-1998
			NZ 298606 A	23-02-2001
			PT 797439 T	29-08-2003
			SI 797439 T1	31-12-2003
			WO 9618395 A1	20-06-1996
			US 6156777 A	05-12-2000

Intern des Aktenzeichens
PCT/EP2004/007770

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9618395 A		US 6458820 B1	01-10-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.